

## ¿Podemos obviar la linfadenectomía axilar en el cáncer infiltrante de mama? Avancemos pero con rigor

En las últimas décadas, el abordaje quirúrgico del cáncer infiltrante de mama ha evolucionado de forma sorprendente. Se ha pasado de las mastectomías radicales y suprarradicales a la cirugía conservadora (1), lo que supuso un hito histórico y un beneficio para las mujeres portadoras de dicha neoplasia. Posteriormente se evolucionó hacia una resección del tumor con márgenes menores pasando de la cuadrantectomía a la lumpectomía o a la tumorectomía (2). Dicha conservación de la glándula mamaria obligó a tratar el remanente mamario con radioterapia según diferentes técnicas que igualmente han evolucionado en este tiempo. No debemos olvidarnos que estos tratamientos añadieron una comorbilidad no despreciable, pero asumida por todos los grupos que se dedican al tratamiento de esta patología.

Hasta el momento se seguían cumpliendo los principios de la cirugía oncológica de los tumores sólidos mediante la exéresis del tumor primario con márgenes amplios de tejido sano y la linfadenectomía de las estaciones de drenaje linfático del tumor. Igualmente, gracias a los programas de cribaje y a la sensibilización de la población hacia el diagnóstico precoz, cada vez ha sido menor el tamaño de las lesiones diagnosticadas. De esta forma, tan solo un 30% de las pacientes con tumores menores de 2 cm tienen algún ganglio afecto en la linfadenectomía axilar (LA). Con esta estrategia se había conseguido equilibrar la agresión quirúrgica sobre la mama en relación al tamaño del tumor pero no respecto a la axila.

En 1992 Morton (3) describe, basándose en los trabajos de Ramón Cabañas (4) en el cáncer de pene, la técnica de la Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela (BSGC) en el melanoma y, dos años más tarde, Giuliano (5) publica la técnica de la BSGC en el cáncer de mama. Posteriormente, Krag (6) incorpora la inyección de radiotrazadores para mejorar la localización del ganglio centinela (GC) obtenida con los colorantes vitales. Aunque con algunas objeciones, dicho procedimiento se ha considerado el estándar para el diagnóstico y tratamiento de la afecta-

ción axilar en una década. Se ha creado la International Sentinel Node Society, se han elaborado consensos nacionales e internacionales (Valencia, Filadelfia, St. Gallen, etc.) y sobre todo se ha disminuido la agresividad de la cirugía del drenaje linfático en más de dos terceras partes de las pacientes con tumores pequeños.

A la vez han comenzado a surgir nuevas dudas sobre la necesidad de la LA en virtud de la carga tumoral del GC (macrometástasis, micrometástasis o células tumorales aisladas) llegando a la conclusión de que cuando dicha carga tumoral era baja, el GC era el único ganglio afecto en el 80% de los casos (7-14). La pregunta clave no resuelta a día de hoy sería si seguimos sobretratando a estas pacientes. Se han publicado nomogramas desde distintos centros (MSKCC, Stanford, MD Anderson, Cambridge) con la intención de poder predecir la posibilidad de afectación ganglionar según el patrón histológico e inmunohistoquímico del tumor primario así como del grado de afectación del GC, basados muchos de ellos en estudios realizados con igual fin en el melanoma. Ninguno de dichos estudios es concluyente, pues la presencia de ganglios no centinelas afectados en el caso de tener GC positivo para células tumorales aisladas llega al 15% de los casos y al 25% en caso de GC positivos con micrometástasis (15-17), coincidente con el estudio de Jiménez y cols. que se publica en este mismo número (18).

En el mes de febrero pasado *JAMA* publicó un trabajo de Giuliano y cols. (19) con el resultado del Ensayo Z0011 del ACOSOG. En dicho estudio se concluye que los pacientes con 1-2 GC afectados no precisan LA pues tienen la misma supervivencia que aquellos con iguales características sometidos a tratamiento adyuvante con quimioterapia y radioterapia axilar. Dicho trabajo, tanto por sus conclusiones como por el reconocimiento de sus autores, ha tenido una gran repercusión mediática y en medios profesionales que pueden condicionar indicaciones terapéuticas futuras, con escasa contestación a sus conclusiones (20). Según el planteamiento esbozado en el ar-

título, el no realizar la LA en caso de GC positivo no supone ningún menoscabo en la supervivencia e incluso puede ser contraproducente. Este planteamiento se enfrenta con lo establecido a día de hoy. Sin embargo, tras un análisis crítico del artículo, constatamos que existen puntos débiles, e incluso sesgos que pueden afectar a las conclusiones de los autores.

Así, en relación a la metodología expuesta en el trabajo cabe resaltar varios puntos. La valoración axilar solo se hizo por palpación siendo que la ecografía axilar, ampliamente utilizada en la actualidad, es mucho más sensible y permite la confirmación preoperatoria, disminuye la obtención de GC positivos intraoperatorios y el porcentaje de falsos negativos, e incluso condiciona la indicación de una posible neoadyuvancia. La estratificación no incluye datos sobre HER2, p53 y Ki67, obligatorios a día de hoy. El tipo de radioterapia aplicada irradiaba parcialmente la axila (nivel I y parte del nivel II), lo que supone un factor de confusión ya que si existieran más ganglios afectados el tratamiento radioterápico sería inadecuado según los protocolos actuales. Además, de las 891 enfermas, 287 fueron registradas preGC. Estas pacientes, aunque el análisis posterior demostrara 3 o más ganglios afectados (criterio de exclusión explícito del trabajo), no se excluyeron del análisis. Así mismo, es sorprendente que este estudio de no-inferioridad se definió como que la supervivencia a 5 años no fuera menor del 75% de la del grupo control o que el riesgo de mortalidad fuera menor de 1,3. Eso significaría dar por bueno sustituir la LA a cambio de tener hasta un 30% más de riesgo de muerte en 5 años. Por añadidura, en el análisis multivariante solo incluyeron las variables presentes en más del 90% de los casos. Los receptores se conocían en el 90,5% y sin embargo el número de ganglios afectados, disponible en el 88,6%, no se incluyó en el análisis.

En la tabla I se aprecian datos que pueden sesgar el estudio como el número de pacientes perdidas tras el seguimiento (92 + 74), es decir, un 19,4% de la muestra. Si tenemos en cuenta que solo registraron 94 muertes, la pérdida de 166 pacientes tras el seguimiento compromete importantemente la credibilidad de sus conclusiones. Además no se especifica sobre la raza de las pacientes, con diferente incidencia en el cáncer de mama y con pronóstico diferente. Obviar ese dato puede constituir otro posible sesgo de selección. De igual forma, en el grupo de LA, aunque la media de tamaño tumoral es similar, se incluyen tumores de hasta 7,0 cm. En el grupo del GC figura como límite inferior del intervalo 0,0. La tasa de invasión linfovascular es mayor en el grupo de la LA, pero al faltar los datos del 24% de los enfermos, no lo analizan. Respecto al número de metástasis ganglionares como faltan datos en el 11,4% de las enfermas, tampoco lo analizan. Si a este porcentaje se suma el 3,9% de las pacientes que no tuvieron ganglios afectados, el 4,2% que tuvieron 3 y el 6% que tuvieron 4 o más podemos ver que un 25,5% de las enfermas deberían quedar fuera del análisis. Los autores afirman que excluyeron a las enfermas con más de 3 GC positivos, pero la supervivencia no de-

pende de si el ganglio afecto era centinela o no. Finalmente, los autores afirman que ambos grupos estaban bien balanceados pero un 7% del grupo GC no tenían ganglios metastásicos, frente a un 1,2% del grupo LA, mientras que un 13,7% del grupo LA tenía más de 4, frente a sólo un 1% en el grupo GC.

El análisis de los resultados del estudio suscita otro número no despreciable de dudas. Si tenemos en cuenta que hay 891 enfermas en el estudio recibidas de 115 hospitales y que el reclutamiento fue de 4,5 años, correspondería a 7,75 enfermas por centro y a 1,72 enfermas al año/centro, aunque este aspecto no se especifica en el trabajo. Se incluyeron en el análisis 103 pacientes inelegibles sin que se explique de dónde sale ese número, siendo la teórica cifra de casos inelegibles mayor solo según el criterio de inclusión dependiente del número de ganglios, como ya hemos mencionado anteriormente. Comparar medianas en la afectación ganglionar sería lo correcto desde el punto de vista estadístico pero las dos poblaciones no son equivalentes ya que en el grupo GC hay más enfermas con pocos ganglios y en el de LA hay más enfermas con muchos. Además el número de micrometástasis es de 37,5% en el grupo LA y de 44,8% en el de GC ( $p = 0,05$ ).

En la parte correspondiente al tratamiento, los autores no describen el tipo de quimioterapia adyuvante y solo se menciona que fue similar y que antraciclinas con taxanos fue la asociación más comúnmente empleada. No hay mención alguna sobre el tratamiento hormonal. Analizando las tasas de supervivencia, el papel de la terapia sistémica debería estar mejor reflejado. Lo mismo ocurre con la radioterapia que es recibida por un porcentaje similar de pacientes en ambos grupos, pero el 29,3% de las enfermas del total del estudio no la recibieron. Sin embargo, los autores utilizan unos subgrupos (296 + 309) que sumados dan un total de 605 enfermas. ¿Y las otras 251 por qué no eran candidatas a radioterapia? La supervivencia fue mayor en las enfermas del grupo GC que las del grupo de LA, aunque no de forma significativa. La supervivencia en ambos grupos alcanza casi el 92% de las enfermas. Sin embargo los datos disponibles por la SEER para ese mismo periodo de tiempo son mucho peores sin que figure en el trabajo ninguna explicación.

Aunque no es estadísticamente significativo existieron más recidivas locales en el grupo LA que en GC. No se aportan datos que puedan explicar esta diferencia como márgenes de resección, multifocalidad, etc. Nadie duda de que las secuelas postquirúrgicas sean mayores en el grupo LA, pero el único dato objetivo usado para cuantificar el linfedema (la medida de la circunferencia del brazo) no tiene diferencia significativa.

En la discusión los autores apuntan que sus resultados son consistentes con el B04, un estudio cuya relevancia (como ellos mismos afirman) es incierta actualmente dada la mezcla de enfermas, la ausencia de adyuvancia y que se diseñó incluyendo solo pacientes con ganglios negativos. El 100% de las enfermas del estudio analizado deberían tener afectación ganglionar. Pero en su propia tabla de datos afirman que un 7% de las enfermas del grupo GC tenían 0 gan-

glios afectos. A pesar de todas las deficiencias mencionadas, la tasa de recidiva axilar es baja en el grupo GC (0,9%). Este dato puede estar condicionado por una posible infraestadificación por ser solo clínica, por tener un elevado número de pérdidas al seguimiento, porque en un 7% no tenían ganglios positivos y en un 4,8% no saben si tenían algún ganglio afecto, porque se ha producido una irradiación parcial de la axila y por el efecto de la quimioterapia sistémica. Aun así sigue siendo un dato muy bajo y es un punto a su favor. Refieren que en otros trabajos se documenta que realizar o no LA no afecta al pronóstico (34-36). De estas publicaciones, en la primera se sustituye la LA por la radioterapia axilar y en las otras dos se comparan hacer o no la LA en T1N0 o en T2N0 sin GC. No parecen trabajos comparables. Las tasas de recurrencia locoregional en su estudio son del 2,5% en el grupo GC y 3,6% en el grupo LA. En la página anterior reflejan los datos de recidiva local (1,6 vs. 3,1%), por lo que la diferencia debe ser la recidiva regional (axilar): 0,9% para el grupo GC vs. 0,5% para LA, dato que favorecería la realización de LA pero que no es comentado en el estudio.

Los autores reconocen limitaciones como el no haber alcanzado el número inicialmente estimado o la "posible" aleatorización desigual a favor del grupo GC. Es probable que la LA no aporte información que cambie el tratamiento sistémico según las pautas actuales, aunque sí cambiaría la indicación y tipo de radioterapia. Finalmente, afirman que sus conclusiones no son válidas para enfermas sometidas a cirugía conservadora sin radioterapia sobre la mama como las 251 (29,3%) que incluyen en su análisis a pesar de no haber recibido radioterapia.

El prestigio científico y profesional de los autores del trabajo es reconocido. Por ello su responsabilidad es mayor ya que las conclusiones expuestas en su publicación pueden tener importantes consecuencias en el ejercicio profesional del tratamiento del cáncer de mama. Es muy posible que el futuro del cáncer de mama esté alejado del bisturí y que podamos tratar a las enfermas sólo con métodos no invasivos o que, al menos, destierremos la LA en la mayor parte de las enfermas como resume Schneider en su editorial reciente (21). Pero por todos estos datos incongruentes, malinterpretados o sesgados, este trabajo no puede afirmar que así sea. Por todo ello, continuemos progresando pero con rigor.

L. Cabañas Navarro, L. J. Cabañas Montero,  
G. Ortega Pérez, M. E. Rioja Martín

*Unidad de Mama. MD Anderson Cancer Center. Madrid  
(lcabanasn@gmail.com)*

## BIBLIOGRAFÍA

- Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, et al. Comparing radical mastectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med* 1981;305(1):6-11.
- Veronesi U, Volterran F, Luini A, Saccozzi R, Del Vecchio M, Zuca-li R, et al. Quadrantectomy versus lumpectomy for small size breast cancer. *Eur J Cancer* 1990;26(6):671-3.
- Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127(4):392-9.
- Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39(2):456-66.
- Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220(3):398-401.
- Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993;2(6):335-9.
- Viale G, Maiorano E, Mazzarol G, Zurrada S, Galimberti V, Luini A, et al. Histologic detection and clinical implications of micrometastases in axillary sentinel lymph nodes for patients with breast carcinoma. *Cancer* 2001;15:92(6):1378-84.
- Veronesi U, Galimberti V, Zurrada S, Pigatto F, Veronesi P, Robertson C, et al. Sentinel lymph node biopsy as an indicator for axillary dissection in early breast cancer. *Eur J Cancer* 2001;37(4):454-8.
- Colleoni M, Rotmensz N, Peruzzotti G, Maisonneuve P, Mazzarol G, Pruneri G, et al. Size of breast cancer metastases in axillary lymph nodes: clinical relevance of minimal lymph node involvement. *J Clin Oncol* 2005;23(7):1379-89.
- Intra M, Rotmensz N, Mattar D, Gentilini OD, Vento A, Veronesi P, et al. Unnecessary axillary node dissections in the sentinel lymph node era. *Eur J Cancer* 2007;43(18):2664-8.
- Weber WP, Barry M, Stempel MM, Junqueira MJ, Eaton AA, Patil SM, et al. A 10-year trend analysis of sentinel lymph node frozen section and completion axillary dissection for breast cancer: Are these procedures becoming obsolete? *Ann Surg Oncol* 2011 Jun 7 [Epub ahead of print].
- Galimberti V, Botteri E, Chifu C, Gentilini O, Luini A, Intra M, et al. Can we avoid axillary dissection in the micrometastatic sentinel node in breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 2011 Apr 6 [Epub ahead of print].
- Bilimoria KY, Bentrem DJ, Hansen NM, Bethke KP, Rademaker AW, Ko CY, et al. Comparison of sentinel lymph node biopsy alone and completion axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(18):2946-53.
- Avril A, Le Bouëdec G, Lorimier G, Classe JM, Tunon-de-Lara C, Giard S, et al. Phase III randomized equivalence trial of early breast cancer treatments with or without axillary clearance in post-menopausal patients results after 5 years of follow-up. *Eur J Surg Oncol* 2011;37(7):563-70.
- Van Deurzen CH, Seldenrijk CA, Koelemij R, van Hillegersberg R, Hobbelen MG, van Diest PJ. The microanatomic location of metastatic breast cancer in sentinel lymph nodes predicts nonsentinel lymph node involvement. *Ann Surg Oncol* 2008;15(5):1309-15.
- Fink AM, Wondratsch H, Lass H, Janauer M, Sevelde P, Salzer H, et al. Validation of the S classification of sentinel lymph node and microanatomic location of sentinel lymph node metastases to predict additional lymph node involvement and overall survival in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(6):1691-7.
- Coutant Ch, Rouzier R, Fondrinier E, Marchal F, Guillemain F, Seince N, et al. Validation of the Tenon breast cancer score for predicting non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node metastasis: a prospective multicenter study. *Breast Cancer Res Treat* 2009;113(3):537-43.
- Jiménez J, Martín D, Ureña C, Ramiro A, Reguera, Dueñas B. Metástasis en ganglios axilares no centinelas asociada con micrometástasis en ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama invasivo. *Rev Senología Patol Mam* 2011;24(3):89-94.
- Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. A randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305(6):569-75.
- Axillary vs sentinel lymph node dissection for invasive breast cancer (Letters to the editor). *JAMA* 2011;305(22):2288-91.
- Schneider J. Estudio del ganglio centinela axilar: presente y futuro. *Rev Senología Patol Mam* 2010;23(5):187-8.